

? S PN=JP 9066097
S7 1 PN=JP 9066097
? T S7/7

7/7/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011242717
WPI Acc No: 1997-220620/ 199720
Coating agent for curing afflicted part of skin - consists of cyclic AMP
incorporated into e.g. collagen matrix

Patent Assignee: SAITAMA DAIICHI SEIYAKU KK (SAIT-N)
Number of Countries: 001 Number of Patents: 001
Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 9066097	A	19970311	JP 95246735	A	19950831	199720 B

Priority Applications (No Type Date): JP 95246735 A 19950831

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 9066097	A		5		

Abstract (Basic): JP 9066097 A

Coating agent comprises cyclic AMP and/or its deriv. incorporated
in matrix composed of collagen, gelatin, hyaluronic acid, chitosan,
alginic acid or its salt.

ADVANTAGE - Effective and rapid curing can be attained.

Dwg.0/0

Derwent Class: B04; D22; P34

International Patent Class (Main): A61L-015/64

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-66097

(43)公開日 平成9年(1997)3月11日

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 L 15/64

A 6 1 L 15/04

審査請求 未請求 請求項の数5 F D (全 5 頁)

(21)出願番号

特願平7-246735

(22)出願日

平成7年(1995)8月31日

(71)出願人

000174622

埼玉第一製薬株式会社

埼玉県春日部市南栄町8番地1

(72)発明者

黒柳 能光

神奈川県相模原市北里1-15-1 北里大
学内

(72)発明者

市川 実

東京都千代田区岩本町3-8-16 東誠ビ
ルNo. 11 埼玉第一製薬株式会社東京事
務所内

(74)代理人

弁理士 山田 靖彦

(54)【発明の名称】 皮膚欠損治療用被覆材

(57)【要約】

【課題】潰瘍又は創傷の早期かつ効率的な治療促進を実現し、また薬物の再塗布時等に再生された皮膚等を損傷するおそれのない皮膚欠損治療用被覆材を提供することにある。

【解決手段】コラーゲン、ゼラチン、ヒアルロン酸、キトサン誘導体、アルギン酸及び／又はその塩から成る群より選ばれた1種又は2種以上の化合物よりなる生体マトリックスに、環状AMP及び／又はその誘導体を含有せしめたことを特徴とする。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 コラーゲン、ゼラチン、ヒアルロン酸、キトサン誘導体、アルギン酸及び／又はその塩から成る群より選ばれる1種又は2種以上の化合物よりなる生体マトリックスに、環状AMP及び／又はその誘導体を含むせしめた皮膚欠損治療用被覆材。

【請求項2】 環状AMPの誘導体が、N⁶-モノアシルアデノシン-3', 5'-環状リン酸、2'-O-モノアシルアデノシン-3', 5'-環状リン酸、N⁶, 2'-O-ジアシルアデノシン-3', 5'-環状リン酸又はこれらの8-メルカプト、8-低級アルキルチオ、8-ベンジルチオ、8-アミノ、8-ヒドロキシ、8-クロロもしくは8-ブロモ置換体； 8-ベンジルチオアデノシン3', 5'-環状リン酸又はそのN⁶-低級アルキル置換体； 及び8-メルカプトアデノシン-3', 5'-環状リン酸；からなる群より選ばれる1種又は2種以上である請求項1記載の皮膚欠損治療用被覆材。

【請求項3】 N⁶-モノアシルアデノシン-3', 5'-環状リン酸、2'-O-モノアシルアデノシン-3', 5'-環状リン酸、N⁶, 2'-O-ジアシルアデノシン-3', 5'-環状リン酸又はこれらの8-メルカプト、8-低級アルキルチオ、8-ベンジルチオ、8-アミノ、8-ヒドロキシ、8-クロロもしくは8-ブロモ置換体のアシル基が、n-ブチル基である請求項2記載の皮膚欠損治療用被覆材。

【請求項4】 環状AMPの誘導体として、N⁶, 2'-O-ジブチルアデノシン-3', 5'-環状リン酸ナトリウムを含むせしめた請求項1記載の皮膚欠損治療用被覆材。

【請求項5】 皮膚欠損が褥創である請求項1ないし4のいずれかに記載の皮膚欠損治療用被覆材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規な皮膚欠損治療用被覆材に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚欠損としては、一般に、長い間圧迫することによる循環障害によって発生する圧迫壊疽、糖尿病又は老人性壊疽、褥創、放射線潰瘍、熱傷、凍傷、創傷等があり、一旦発生すると治癒がかなり困難であることが多い。これらの皮膚欠損の外用療法としては、潰瘍又は創傷面を清浄にし、壊死組織を除去し、肉芽形成、上皮化を促進させ、その間の感染症を予防する処置が採られ、また薬物として、消炎蛋白分解酵素剤あるいはアデノシン-3', 5'-環状リン酸誘導体（特公平6-17308）等を有効成分とする外用薬の局所塗布等が行われている。

【0003】そして、従来、皮膚欠損治療における外用薬の一般的投与形態としては、散剤、軟膏、クリーム等

として直接患部に散布又は塗布しガーゼ等で被覆するか、又は基布に含浸又は塗布した外用薬を患部に密着せしめる方法が採られている。

【0004】そのほか、皮膚欠損の被覆保護等のための皮膚欠損治療用被覆材として、他人の皮膚を使用する同种植皮、豚の真皮等を凍結真空乾燥したものを使用する異种植皮、生体材料を再編成したコラーゲン不織布、キチン不織布等、合成高分子を使用したポリウレタン膜やシリコン膜等が臨床的に使用されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上述の同种植皮は、自家植皮と同様に分層皮膚として使用するものであるが、2週間程度で免疫学的拒絶反応を惹起するため、永久生着は望めない。異种植皮は同种植皮に比べると免疫学的に拒絶反応が一層強い。そこで、これらの同种植皮及び異种植皮に代わるべき皮膚欠損治療用被覆材として、生体材料を再編成したコラーゲン不織布、キチン不織布、更に合成高分子を使用したものなどもこれまで数多く開発、検討され、一部のものは現在臨床応用されているが、その治療効果は十分ではなかった。

【0006】また、外用薬を直接患部に散布又は塗布してガーゼ等で被覆したり、基布に含浸又は塗布した外用薬を患部に密着させると、薬物の再塗布、ガーゼや基布の交換時等に、潰瘍又は創傷の治癒過程における皮膚組織の細胞外マトリックスや、再生された皮膚を損傷する 경우가多く、反って治癒を遅らせることとなり、この解決策が強く望まれていた。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、かかる現況に鑑み、鋭意研究の結果、前記のアデノシン-3', 5'-環状リン酸（以下、「環状AMP」という）及び／又はその誘導体と生体材料マトリックスを組み合わせることで被覆材とすることにより、環状AMP又はその誘導体の薬物効果に加えて生体材料マトリックスによる治癒促進効果が得られ、更に治癒過程における細胞外マトリックス、再生された皮膚を損傷等するおそれもなく、早期且つ効率的に、従来より格段に優れた潰瘍又は創傷の治療促進をはかることができるのを見出し、本発明を完成した。

【0008】すなわち、本発明は、コラーゲン、ゼラチン、ヒアルロン酸、キトサン誘導体、アルギン酸及び／又はその塩から成る群より選ばれた1種又は2種以上の化合物よりなる生体マトリックスに、環状AMP及び／又はその誘導体を含むせしめた皮膚欠損治療用被覆材を提供するものである。

【0009】コラーゲン、ゼラチン、ヒアルロン酸、キトサン誘導体、アルギン酸及びその塩は生体材料であり、それ自体が皮膚欠損の治癒促進効果を有する。しかも、これらの生体材料は潰瘍又は創傷面に適用されると、経時的に分解吸収される。従って、これらの生体材

料からなるマトリックスに環状AMP及び／又はその誘導体を含む被覆材は、環状AMP及び／又はその誘導体と生体材料マトリックスの両者による治癒促進効果が得られるだけでなく、張り替え時の剥離等の必要がなく、治癒過程にある潰瘍又は創傷に悪影響を及ぼすおそれがない。

【0010】

【発明の実施の形態】環状AMP及びその誘導体は、末梢血流改善作用及び角質化細胞、線維芽細胞並びに微小血管内皮細胞等の増殖促進作用に基づく潰瘍又は創傷治療作用を有する薬物として知られている。

【0011】環状AMP誘導体としては、例えば、N⁶-モノアシルアデノシン-3', 5'-環状リン酸、2'-O-モノアシルアデノシン-3', 5'-環状リン酸、N⁶, 2'-O-ジアシルアデノシン-3', 5'-環状リン酸又はこれらの8-メルカプト、8-低級アルキルチオ、8-ベンジルチオ、8-アミノ、8-ヒドロキシ、8-クロロもしくは8-プロモ置換体；8-ベンジルチオアデノシン-3', 5'-環状リン酸又はそのN⁶-低級アルキル置換体；及び8-メルカプトアデノシン-3', 5'-環状リン酸がある。

【0012】そして、本発明では、環状AMP及び／又は前記した環状AMP誘導体の1種又は2種以上を適宜選択して用いることができるが、特にN⁶, 2'-O-ジブチルアデノシン-3', 5'-環状リン酸ナトリウムは、潰瘍又は創傷の治療に有用である。

【0013】これらの環状AMP及びその誘導体は、何れも特公昭50-22559号、「日本臨床」第40巻、11号、14～19頁、(1982年)、ジャーナル・オブ・サイクリック・ヌクレオチド・リサーチ (Journal of Cyclic Nucleotide Research) 2, 307～319頁、(1976)、バイオケミストリー (Biochemistry) 10(12), 2390～2395頁、(1971)、及びバイオキミカ・エ・バイオフィジカ・アクタ (Biochim. Biophys. Acta) 148, 99～105頁、(1967)に記載されている公知の化合物である。

【0014】本発明において生体マトリックスとは、生体材料であるコラーゲン、ゼラチン、ヒアルロン酸、キトサン誘導体、アルギン酸及び／又はその塩の1種又は2種以上からなるマトリックスで、これら生体材料を架橋化したものからなるマトリックス及びこれらマトリックスを2層以上に積層したものをも含む。マトリックスの形態等は特に限定されず、前記生体材料の水溶液を乾燥してシート状にしたものであってもよいが、前記生体材料の架橋物からなりスポンジ状にしたものは特に好ましい。また、マトリックスの大きさ(面積)及び厚さは皮膚欠損の大きさ及び程度等により任意に選択することができるが、一般的には厚さは1.5～6mm、特に3

mm程度が好ましい。

【0015】本発明の生体マトリックスは、例えば次の方法で作成することができる。コラーゲンマトリックスは、コラーゲン又はコラーゲンを酵素処理することにより末端部を破棄して免疫学的拒絶反応を軽減せしめたアテロコラーゲンの水溶液を、アンモニア雰囲気中でゲル化したものを急速凍結、真空乾燥してスポンジ状シートとし、紫外線照射により分子間架橋する。

【0016】あるいは、酸又はアルカリ処理コラーゲンをグルタルアルデヒド等を用いて架橋化し、凍結真空乾燥して作成する。作成に際し、コラーゲンの架橋度を加減することにより、マトリックスの分解・吸収速度をコントロールすることができる。また、コラーゲン架橋物中にアルギン酸ナトリウムの如き生体材料を充填させたものであってもよい。

【0017】ヒアルロン酸マトリックスは、ヒアルロン酸水溶液をエポキシド化合物で架橋し、滅菌後、凍結真空乾燥することにより作成する。

【0018】キトサンマトリックス並びにアルギン酸マトリックスも、キトサン誘導体、並びにアルギン酸ナトリウムの水溶液をそれぞれエポキシド化合物で架橋し、凍結真空乾燥することにより作成される。

【0019】本発明の皮膚欠損治療用被覆材は、環状AMP及びその誘導体を予め混和等により含有させた生体材料によりマトリックスを作成して製造しても、また生体マトリックスを作成した後、環状AMP及び／又はその誘導体を含むさせて製造したものであってもよい。生体マトリックスに環状AMP及び／又はその誘導体を含むさせる方法も限定されず、例えば環状AMP及び／又はその誘導体の水溶液を生体マトリックスに注入等により含浸させることができる。更に、本発明の皮膚欠損治療用被覆材には、ゲンタマイシンのような抗生物質、ナジフロキサシンのようなキノロン系抗菌剤等の感染症に有効な抗菌薬を含むさせることもできる。

【0020】本発明の皮膚欠損治療用被覆材における環状AMP及び／又はその誘導体の含有量は、潰瘍又は創傷の程度、大きさによって異なり、適宜選択することができるが、一般的には、重量基準で被覆材の5～50%好ましくは20～30%、被覆材の大きさ100cm²、厚さ3mmに対し、30mg～3g好ましくは50mg～1.5gである。また、本発明の被覆材は患部に貼付し、必要に応じて包帯等で固定して使用し、病状等にもよるが、通常は7～14日毎に貼付する。

【0021】

【実施例】次に実施例をあげて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

〔実施例1〕1%のアテロコラーゲン水溶液をpH4に調整し、ホモジナイザーにて15000rpmで3分間攪拌して気泡を含んだクリーム状溶液を製造し、この溶液90mlを、10cm×18cmのポリエチレン容器

に流し込みアンモニア雰囲気下に1時間静置してゲル化させた。このゲルを流水にて1日間水洗して中和塩を除去した後、 -80°C で急速凍結し、真空乾燥によりスポンジ状シートを作成した。これに紫外線照射により分子間架橋を導入した後、エチレンオキシドガスによる滅菌処理を施した。得られたのコラーゲンマトリックス(スポンジ状)に N^6 , $2'$ - O -ジブチルアデノシン- $3'$, $5'$ -環状リン酸ナトリウム(以下「DB-cAMP」と略す) 300mgを溶解したメタノール溶液を無菌的に含浸させ、減圧下で乾燥して、皮膚欠損治療用被覆材(厚さ3mm、面積 180cm^2)を製造した。

【0022】〔実施例2〕2%のヒアルロン酸水溶液をpH6に調整し、この溶液90mlに水溶性エポキシ化合物のデコナールEX810をヒアルロン酸の繰り返し単位の分子量に対して1/10モルの濃度で添加し、 50°C で5時間静置して分子間架橋反応を行った。この水溶液を 105°C のオートクレープ内で20分間静置して滅菌した後、水溶液を 80°C に保持しながら、20mlずつ直径90mmのポリスチレンシャーレに注入した。これを更に -80°C で急速凍結して真空乾燥によりスポンジ状シートのヒアルロン酸マトリックスを作成した。ついで、DB-cAMP 300mgを溶解したメタノール溶液を無菌的に前記ヒアルロン酸マトリックス(スポンジ状)に含浸させ、減圧下で乾燥して皮膚欠損治療用被覆材(厚さ3mm、面積 180cm^2)を製造した。

【0023】〔実施例3〕実施例1と同様にして作成したコラーゲン・マトリックス(スポンジ状)に300mgの8-ベンジルチオアデノシン- $3'$, $5'$ -環状リン酸を含浸させ、減圧下で乾燥することにより皮膚欠損治療用被覆材(厚さ3mm、面積 180cm^2)を製造した。

【0024】〔実施例4〕実施例1と同様にして作成したコラーゲンマトリックス(スポンジ状)にDB-cAMP 300mg、オフロキサシン50mgを含有させ、減圧下にて乾燥して皮膚創傷治療用被覆材(厚さ3mm、面積 180cm^2)を製造した。

【0025】〔実験1〕ラットを使用した動物実験:

(1) 実験方法

5週令のSDラットを使用して全層皮膚欠損創の治療実験を行った。ラットの腹部に直径5mmの皮膚片を中央に温存した $3\text{cm} \times 4\text{cm}$ のサイズの全層皮膚欠損創を作成して、実施例1で製造したDB-cAMP含有コラーゲン被覆材(試料A)を、作成した全層皮膚欠損層と同じサイズに切断して適用し、更に保湿性パットをあてて圧迫包帯し、経時的に中央皮膚片からの表皮形成と創周辺からの収縮状態を観察した。比較のため、試料BとしてDB-cAMPを含有しない以外は実施例1と同様の方法で製造したコラーゲン被覆材を、また試料Cとし

て市販されているハイドロコロイド系被覆材の代表的な一つであるデュオアクティブを、それぞれ使用した場合についても同様の実験を行った。

【0026】(2) 実験結果

試料A及びBのコラーゲンスポンジは術後1週目では残存していたが、2週目ではほとんど残存していなかった。試料AのDB-cAMPを含有したコラーゲン被覆材を適用した場合には、中央皮膚片からの表皮形成並びに創周辺からの収縮が促進され、適用2週目で中央皮膚片は10mm程度に拡大し、創周辺からの表皮化も観察された。他方、試料B(DB-cAMPを含有しないコラーゲン被覆材)の場合には、適用2週目では中央皮膚片の拡大及び創周辺の表皮化は認められず、適用3週目で中央皮膚片は10mm程度に拡大し、創周辺からの表皮化が観察された。また、試料C(デュオアクティブ)を適用した場合には、表皮形成ならびに創周辺からの収縮の程度は、試料Bとほぼ同程度であった。

【0027】〔実験2〕ウサギを使用した動物実験:

(1) 実験方法

3ヶ月令の日本白色家兎を使用して全層皮膚欠損創の治療実験を行った。直径55mmの円形の全層皮膚欠損創を家兎の左右の背部に各作成し(皮膚切除時直径70mmに拡大)、右背部に実施例2で製造したDB-cAMP含有ヒアルロン酸被覆材を適用し、左背部にDB-cAMPを含有していない以外は実施例2と同様にして製造したヒアルロン酸被覆材を適用し、更に両者の上にそれぞれポリウレタンフィルム系被覆材の代表的な一つであるバイオクルーシブをあてて圧迫包帯した。1周毎に新しい被覆材の貼り換えを行い、経時的に創周辺からの収縮状態と肉芽組織形成を観察した。

【0028】(2) 実験結果

ヒアルロン酸は術後1週間で分解吸収されたので、毎週新らしく貼付した。DB-cAMP含有ヒアルロン酸被覆材を適用した右背部は、肉芽組織の形成と創周辺からの収縮が促進され、被覆材適用3週目の時点では皮膚欠損創の直径は10mm程度となった。他方、DB-cAMPを含有しないヒアルロン酸被覆材を適用した左背部は、被覆材適用3週目の時点で、皮膚欠損創の直径は20mm程度となった。

【0029】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の皮膚欠損治療用被覆材によれば、生体分解性のマトリックスに、その形状を変化させることなく、環状AMP及び/又は環状AMP誘導体を含有させたので、環状AMP及び/又はその誘導体のもつ薬物効果に加え、生体マトリックスによる治癒促進効果も得られるだけでなく、更に生体マトリックスは経時的に分解吸収されることから、張り替え時に被覆材の剥離等の必要がなく、治癒過程における細胞外マトリックスや再生皮膚を損傷等することなく潰瘍又は創傷面に貼付等することができる。従って、従

来に比し極めて早期かつ効率的な治癒の促進をはかることとができるという効果がある。